

61

*...the height of Excellence...*

Japanese Patent No. HEI 5-339151A  
PROLONGED ACTION OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE FORMULATION

Translated from Japanese into English  
by Phoenix Translations Code No. 36-4226

2110-A WHITE HORSE TRAIL, AUSTIN, TX 78757 Phone: (512) 343-8389  
Toll-free: 877-452-1348, Fax: (512) 343-6721, Email: phoenixtranslations@ev1.net

Customer P. O. No.: None Given

(19) JAPANESE PATENT OFFICE  
(12) PATENT JOURNAL (A)  
(11) KOKAI PATENT APPLICATION NO. HEI 5[1993]-339151

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: A 61 K 9/28 31/215

Identification Symbol: C  
ACV

Sequence Nos. for Office Use: 7329 – 4C  
8413 – 4C

(21) Filing No.: Hei 4[1992]-163901

(22) Filing Date: May 30, Heisei 4 [1992]

(43) Publication Date: December 21, Heisei 5 [1993]

No. of Claims: 8 (Total of 7 pages)

Examination Request: Not filed

(72) Inventor: Itumi Enomoto, c/o Kodama K.K.326-3  
Ohwatari Aza Miyanishi, Sakai-cho,  
Sarushima-gun, Iwaraki Prefecture

(72) Inventor: Yoshio Maeda, c/o Kodama K.K.326-3  
Ohwatari Aza Miyanishi, Sakai-cho,  
Sarushima-gun, Iwaraki Prefecture

(72) Inventor: Takanori Nakamura, c/o Kodama K.K.326-3  
Ohwatari Aza Miyanishi, Sakai-cho,  
Sarushima-gun, Iwaraki Prefecture

(72) Inventor: Takako Igarashi,

Ohwatari Aza Miyanishi, Sakai-cho,  
Sarushima-gun, Iwaraki Prefecture

(72) Inventor: Katuyoshi Yasaka, c/o Kodama K.K.326-3  
Ohwatari Aza Miyanishi, Sakai-cho,  
Sarushima-gun, Iwaraki Prefecture

(71) Applicant: Kodama K.K., 3-2 Kanda Sakuma-cho, Chiyoda-ku, Tokyo

(74) Agent: Norio Hayate (2 others)

(54) Title: PROLONGED ACTION OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE FORMULATION

(57) Abstract:

[Object]

An orally administerable prolonged action oxybutynin formulation is to be provided.

[Configuration]

Prolonged action oxybutynin hydrochloride formulation characterized by allowing the formulation to contain a specified amount of a slow-release oxybutynin formulation prepared by carrying out a slow-release coating treatment of a drug composition of oxybutynin hydrochloride with a water-insoluble polymer or enteric soluble substance and adding a fast-release oxybutynin hydrochloride formulation as required.

[Effects]

It is possible to achieve quick plasma concentration onset of oxybutynin hydrochloride and inhibition and long-hour maintenance of the maximum plasma concentration.

[The amendments have been incorporated into this patent.]

[Patent Claims]

[Claim 1]

A prolonged action oxybutynin hydrochloride formulation characterized by containing slow-release oxybutynin hydrochloride prepared by applying a slow-release coating to an oxybutynin hydrochloride drug composition.

[Claim 2]

A prolonged action oxybutynin hydrochloride formulation characterized by containing slow-release oxybutynin hydrochloride prepared by applying a slow-release coating to a drug composition containing oxybutynin hydrochloride and an acidic substance.

[Claim 3]

The prolonged oxybutynin hydrochloride formulation of Claim 2, wherein the amount of the acidic substance per part by weight of oxybutynin hydrochloride is in the range of 0.1-40 parts by weight.

[Claim 4]

The prolonged oxybutynin hydrochloride formulation of Claim 1 or 2, wherein the slow-release coating film is made of a water-insoluble polymer.

[Claim 5]

The prolonged oxybutynin hydrochloride formulation of Claim 1 or 2, wherein the slow-release coating film is made of ethylcellulose or a combination of ethylcellulose and other water-insoluble polymer.

[Claim 6]

The prolonged oxybutynin hydrochloride formulation of Claim 1-5, wherein the amount of the slow-release coating film per 100 parts by weight of the oxybutynin hydrochloride-containing drug composition is in the range of 1-100 parts by weight.

[Claim 7]

A prolonged action oxybutynin hydrochloride formulation characterized by comprising fast-release oxybutynin hydrochloride and slow-release oxybutynin hydrochloride.

[Claim 8]

The prolonged action oxybutynin hydrochloride formulation of Claim 7, wherein the amount of the fast-release oxybutynin hydrochloride per 100 parts by weight of the slow-release oxybutynin hydrochloride described in Claim 1 or 2 is in the range of 5-50 parts by weight.

[Detailed Explanation of the Invention]

[0001]

[Industrial Application Field]

This invention pertains to an orally administerable prolonged action formulation containing oxybutynin hydrochloride.

[0002]

[Prior Art]

The daily frequency of administration can be reduced in a slow-release formulation, the patients are free from troublesome drug intake, and at the same time, the drug effects becoming unstable due to missed drug intakes are avoidable, and the adverse effects due to sudden elevation of drug concentration in the blood stream are also avoidable. In addition, there is an advantage of the treatment being carried out surely as a result of the optimal in-blood concentration of the drug being maintained.

[0003]

In the midst of controversy of incontinence of elder persons becoming a social problem in recent years, the effectiveness of oxybutynin hydrochloride, which has been developed as a drug for treating incontinence and pollakiuria, is rated high. Oxybutynin hydrochloride is absorbed quickly after intake, but because of its short disappearance half-life, it is necessary to take 3 times a day. Those patients of incontinence have difficulties going out for a long period of time because of symptoms frequently causing inconvenience in their social life.

[0004]

[Task to be Accomplished by the Invention]

Therefore, it has been strongly desirable to develop a prolonged action formulation sustaining the effects of oxybutynin hydrochloride, which is a drug for treating incontinence and pollakiuria.

[0005]

[Means to Accomplish the Task]

The inventors of the present invention studied diligently; as a result, they found that the slow release of oxybutynin hydrochloride could be achieved by applying a slow-release coating film to a drug composition containing oxybutynin hydrochloride and if necessary, adding an organic acid, and they arrived at the present invention.

[0006]

Therefore, the prolonged action oxybutynin hydrochloride formulation of this invention is characterized by containing slow-release oxybutynin hydrochloride prepared by applying a slow-release coating film over an oxybutynin hydrochloride drug composition. The slow-release oxybutynin hydrochloride of this invention is prepared by mixing oxybutynin hydrochloride with a excipient such as cornstarch, potato starch, alpha-starch, lactose, mannitol, sorbitol, white sugar, dextrin, crystalline cellulose, etc., a disintegrating agent such as carboxymethylcellulose, modified starch, calcium carboxymethylcellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, partial alpha starch, etc., and a binder such as Gum Arabic, sodium alginate, agar, gelatin, tragacanth gum, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, poly (vinyl alcohol), poly (vinyl pyrrolidone), etc.; preparing a drug composition in a state of granules, fine powder, particles, powder, pills or tablets from the mixture by carrying out conventional procedures; and subsequently applying a slow-release coating film to the drug composition prepared. Furthermore, it is also possible to prepare by using commercially available spherical granules such as Nonparel [transliteration] (Freund Industry K.K., registered trade mark) or Selpia [transliteration] (Asahi Chemical K.K., registered trade mark), preparing a drug composition by allowing oxybutynin hydrochloride powder or a solution in a solvent such as pure water, alcohol, etc., to adhere uniformly on the surface of the granules and applying a slow-release coating film to the drug composition prepared.

[0007]

As a slow-release coating material usable in this invention, there are conventionally used water-insoluble polymers such as ethylcellulose, aminoalkyl methacrylate copolymer, methacrylic acid copolymer S, ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer, poly (vinyl chloride), polyethylene, etc.; polymers such as hydroxyethylcellulose, maleic anhydride copolymer, styrene-acrylate copolymer, etc.; enteric soluble substances such as cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, carboxymethyl ethylcellulose, methacrylic acid copolymer, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, etc.; and oils or fats such as paraffin, microcrystalline wax, stearyl alcohol, cenol, glycerol fatty acid esters, hardened oils, carnauba wax, bee wax, Japan wax, stearic acid, palmitic acid, behenic acid, higher fatty acid metal salts, etc. They are generally dissolvent in a suitable

solvent to obtain a solution, and the medical composition is coated by using a method such as spra-coating, etc., to form a coating film.

[0008]

As a slow-release coating film, a coating film comprising a water-insoluble polymer is preferable, and suitably, it is possible to obtain a slow-release coating film by using ethylcellulose, a combination of ethyl cellulose and water-insoluble polymer, and any of the above-mentioned substances or their combination. If ethylcellulose is combined with a water-insoluble polymer, 100 parts by weight of ethylcellulose and 5-100 parts by weight of a water-insoluble polymer are compounded. Ethylcellulose is commercially available in various levels of viscosity from Dow Chemical or Hercules. The active component-release characteristics are affected by the viscosity of ethylcellulose used, and the viscosity preferable for the slow-release coating film of this invention is suitably in the range of 7-50 cps.

[0009]

When ethylcellulose is used as a coating material, one part is generally dissolved in 3-10 parts of a suitable solvent or suspended in 5-10 parts by weight of pure water, and 1-100 parts by weight of the solution or suspension is applied to 100 parts by weight of the drug composition, but the desired slow-release speed is achievable by preferably using 5-50 parts by weight.

[0010]

As a solvent for a coating material of ethylcellulose or its combination with a water-insoluble polymer, there are, for example, ethyl alcohol, methanol, isopropyl alcohol, acetone, methyl cellosolve, halogenated hydrocarbons, etc., used alone or as a mixture. In addition, in the case of film coating, it is possible to add various additives to the coating solution, in general.

[0011]

As an additive, there are, for example, surfactants such as sodium dioctylsulfosuccinate, dibutyl sebacate, Polysorbate 80, polyoxyethylene-hardened castor oil, Tween, isopropyl myristate, sorbitol monostearate, squalane, polyethylene glycols, etc.; plasticizers such as trimethyl citrate, triacetyne, propylene glycol, glycerol, medium-length chain fatty acid glycerides, etc.; lubricants such as talc, magnesium stearate, calcium stearate, light silicic anhydride, hydrated silicic acid, aluminum hydroxide gel, etc.; or antioxidants such as butylhydroxyanisole, dibutylhydroxytoluene, propyl gallate, ascorbic acid palmitate, dl- $\alpha$ -tocopherol, cysteine, thioglycerol, etc. In addition, it is possible to add pigments, perfumes,

flavoring agents, etc. These additives are preferably used in the amount in the range of 0.01-50 parts by weight per 100 parts by weight of a slow-release coating material, e.g., ethylcellulose.

[0012]

In addition, if the thickness of the slow-release coating film comprising, for example, a polymer such as ethylcellulose is increased, it has been known to cause a lag before starting to release the drug. To reduce this lag and adjust the speed of release, the water-insoluble slow-release coating material such as ethylcellulose may be mixed with a water-soluble substance. For this purpose, it is possible to use, for example, sucrose, sorbitol, mannitol, sodium chloride, surfactants described above, polyethylene glycols, water-soluble coating materials such as hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, poly (vinyl pyrrolidone), aminoalkyl methacrylate copolymer E, polyvinyl acetal diethylamino acetate, etc. The amount of such a water-soluble substance to be used is variable depending on the kind of the slow-release coating material used, but in general, the amount is preferably in the range of 1-50 parts by weight per 100 parts by weight of ethylcellulose, and the release speed can be suitably adjustable by the addition of these compounds and film thickness change.

[0013]

When the slow-release formulation is administered to a human, the drug moves gradually from the stomach to the lower intestine. In this case, it is said that the pH of the stomach is in the range of 1-3.5, it is pH 5-6 in the duodenum, pH 6-7 in the jejunum and pH 8 in the ileum, and the effects on these pH changes on the drug release cannot be disregarded. In the formulation of this invention, the drug solubility is reduced in a basic state. Therefore, the dissolution of the formulation in the lower intestine was expected to become difficult. To solve this problem, the inventors of this invention studied diligently, and it was possible to develop a slow-release formulation of oxybutynin hydrochloride not affected by pH successfully by adding an acidic substance.

[0014]

As an acidic usable in this case, there are hydrochloric acid, phosphoric acid, acetic acid, lactic acid, adipic acid, ascorbic acid, erisorbic acid, citric acid, gluconic acid, gluconodeltalactone, aspartic acid, glutamic acid, succinic acid, tartaric acid, fumaric acid, malic acid, etc. These acidic substances may be used alone or in combination of 2 or more kinds. In addition, the combinations of phosphoric acid and its salt, ascorbic acid and its salt, citric acid and its salt, and tartaric acid and its salt are also usable, and other combinations among those acids described above are optionally selectable. The specific amount of such an acidic substance



to be used depends on the kinds of the constituting substances of the oxybutynin hydrochloride drug composition, but in general, 1 part by weight of oxybutynin hydrochloride is combined with 0.1-40 parts by weight, preferably 1-20 parts by weight. These acidic substances are added as they are in their powder states to the drug composition of oxybutynin hydrochloride or after dissolving in pure water or a suitable solvent such as alcohol, they are added to the drug composition. Subsequently, the drug composition is molded to granules, fine powder, particles, powder, pills or tablets. Alternatively, commercially available spherical granules such as Nonparel [transliteration] or Selpia [transliteration] may be used allowing the acidic substance in its powder or liquid form to adhere on the surface. The slow-release formulation with its solubility improved was evaluated by carrying out a dissolution test at pH 1.2, pH 4.0, and pH 6.8 confirming that the formulation was not affected by pH.

[0015]

The formulation of this invention with fast-release and slow-release oxybutynin hydrochloride formulations combined is a formulation prepared by combining the slow-release oxybutynin hydrochloride described above with fast oxybutynin hydrochloride prepared by adding the above acidic substance to the drug composition. The compounding ratio of the fast-release and slow-release components is determined so that the desired blood concentration and sustaining time are obtainable. In addition, several kinds of slow-release oxybutynin hydrochloride having different levels of releasing speed may be combined to control the sustaining time of the blood concentration. The proportion of the fast-release oxybutynin hydrochloride compounded in this invention is generally in the range of 5-50 parts by weight, preferably 10-40 parts by weight per 100 parts by weight of the whole oxybutynin hydrochloride. The structure of the prolonged action oxybutynin hydrochloride formulation prepared as described is powder, granule, fine granule or pill. Furthermore, an excipient for drugs may be added to the formulation to obtain a structure such as capsule, individually wrapped formulation, tablet, etc.

[0016]

[Action and Effects]

The prolonged action oxybutynin hydrochloride formulation of this invention prepared as described above gives a quick onset of the plasma concentration of oxybutynin hydrochloride, inhibition of the maximum plasma concentration and long sustaining of the concentration enabling to provide a once or twice a day administration-type formulation.

[0017]

[Application and Comparative Examples]

This invention is explained specifically in detail by using application examples as follows.

#### Application Example 1

##### (1) Production of pill A

After weighing and mixing 120g of oxybutynin hydrochloride and 445 g of lactose, the mixture was sieved through a 100 mesh sieve. Subsequently, 200 g of pulverized tartaric acid and 200 g of powdered sugar were mixed and added to the above sieved mixture of the main ingredient to obtain a powder for spreading. A CF coater (Model CF 360, Freund Industry K.K.) was charged with 600 g of Nonparel 103 (Freund Industry K.K.), and while rotating, warm air was fed. Separately, 25 g of hydroxypropylcellulose (HPC-L, Nippon Soda K.K.), and 70 g of polyethylene glycol 6000 were dissolved in 500 g of a mixture of pure water and ethanol (2:8) to prepare a binder solution, and while spraying this solution, the powder containing the main ingredient was spread in a small amount at a time over the surface of Nonparel allowing it to adhere uniformly on the surface to obtain a pill A. The pill A prepared was a fast-release pill.

##### (2) Production of coated pill A

As a coating solution, 60 g of ethylcellulose, 12 g of purified shellac and 24 of hydroxypropyl methylcellulose (TC-5, Shinetu Chemical Industry) were dissolved in 552 g of ethanol and 552 g of methylene chloride. The coating solution prepared was sprayed over 600 g of the pill A in a CF coater in the amount so that the amount of ethylcellulose was 10% (W/W) to obtain a slow-release coated pill A.

[0018]

#### Application Example 2

##### (1) Production of pill B

A Granulex, Model GR5 (Freund Industry) was charged with 2620 g of Nonparel 103, and while rotating, warm air was fed. Separately, 120 g of oxybutynin hydrochloride, 200 g of citric acid, 20 g of polyethylene glycol 6000 and 40 g of hydroxypropylcellulose were dissolved in 3400 g of an ethanol/water mixture (7:3) while stirring, and subsequently, 76 g of talc was suspended. The solution prepared was sprayed over the surface of Nonparel to obtain a pill B with oxybutynin hydrochloride deposited as a layer on the surface of Nonparel. The pill B prepared was a fast-release pill.

##### (2) Production of coated pill B

As a coating solution, 200 g of ethyl cellulose (Std 10, Dow Co.) and 20 g of glycerol fatty acid ester (MYVACENT 9-40T, Koyo Mercantile Company, Ltd.) were dissolved in 1890 g of ethanol and 1890 g of ethylene chloride. The coating solution prepared was sprayed over 2000 g of the pill B in a CF coater in the amount so that the amount of ethylcellulose was 10% (W/W) to obtain a slow-release coated pill B.

[0019]

#### Application Example 3

##### (1) Production of plain granules C

After weighing 180 g of oxybutynin hydrochloride, 1010 g of lactose, 700 g of cornstarch, 600 g of crystalline cellulose (Apicell PH101, Asahi Chemical Industry), 300 g of succinic acid and 150 g of carboxymethylcellulose (NS-300 Gotoku Yakuhin Kogyo Gomei Kaisha), they were uniformly mixed. Subsequently, 1200 g of a 5% aqueous solution of hydroxypropylcellulose prepared separately in advance was added to the above powder mixture, and after mixing, the conventional procedures for granulation were carried out to obtain plain granules C. The granules C prepared are fast-release granules.

##### (2) Production of coated granules C

For a coating solution, 200 g of ethylcellulose, 40 g of triethyl citrate and 20 g of polyethylene glycol 6000 were dissolved in 1850 g of ethanol by stirring, 40 g of talc was added, and while stirring, 1650 g of methylene chloride was added to obtain a coating solution. A Flowcoater Multi (manufactured by Freund, FML-5) was charged with 2000 g of the plain granules C, and while allowing to flow, the coating material in the amount of 10% (W/W) as ethylcellulose was coated to obtain slow-release coated granules C.

[0020]

#### Application Example 4

##### (1) Production of plain granules D

After weighing 180 g of oxybutynin hydrochloride, 729.8 g of lactose, 700 g of 900 g of crystalline cellulose, 600 g of partially alpha starch, 300 g of tartaric acid and 230 g of sodium tartrate, they were uniformly mixed. Subsequently, 1200 g of a 5% aqueous solution of HPC prepared separately in advance was added to the above powder mixture, and after mixing, the conventional procedures for granulation were carried out to obtain plain granules D. The granules D prepared were fast-release granules.

##### (2) Production of coated granules D

For a coating solution, 200 g of ethylcellulose, 90 g of aminoalkyl methacrylate copolymer and 3 g of glycerol fatty acid ester were dissolved in 2849 g of and 2850 g of methylene chloride to obtain a coating solution. A Spiralflowcoater (manufactured by Freund, SFC-5) was charged with 3000 g of the plain granules D, and while allowing to flow, the coating material in the amount of 10% (W/W) as ethylcellulose was coated to obtain slow-release coated granules D.

[0021]

#### Comparative Example 1

After weighing 30 g of fast-release oxybutynin hydrochloride tablet, 1,572 g of lactose and 180 g of crystalline cellulose, they were mixed uniformly. Subsequently, 18 g of magnesium stearate was added, and the mixture was molded to a fast-release tablet of 180 mg each.

[0022]

#### Comparative Example 2

After weighing 120 g of slow-release oxybutynin hydrochloride tablet with no acid, 840 g of lactose, 600 g of crystalline cellulose and 400 g of cornstarch, they were mixed uniformly. Subsequently, 800 g of a 5% aqueous solution of hydroxypropylcellulose prepared separately was added to the powder mixture, and after kneading, the mixture was granulated. The particles prepared were sieved to remove micropowder and aggregated particles to obtain particles of a constant size, 500 g of which were coated with the following film-coating solution. The film-coating solution was prepared by dissolving 50 g of ethylcellulose, 10 g of triethyl citrate and 5 g of polyethylene glycol 6000 in 460 g of ethanol and adding 10 g of talc and 460 g of methylene chloride to the solution. The conventional method was used to coat the particles with the coating solution in the amount of 10% (W/W) as ethylcellulose. As a result, slow-release coated granules containing no acid were prepared.

[0023]

#### [Test Example]

The elution test was carried out for those prolonged action formulations prepared in the application examples described above. Furthermore, one typical formulation was administered to humans, and the transition in blood oxybutynin hydrochloride concentration was measured.

#### (1) Experimental method

Elution test in 12<sup>th</sup> edition Pharmacopoeia japonica testing methods

A 1 L flask charged with a test sample of prolonged action formulation, 900 mL of the first solution of Pharmacopoeia japonica (pH 12) or phosphate buffer solution (pH 6.8) was added, and the mixture was maintained at 37°C. The paddle method was used to stir at a speed of 100 rpm, a sample was collected at 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 and 12 hr, and the amount of oxybutynin hydrochloride was determined by high-performance liquid chromatography (HPLC). Subsequently, in the human administration test carried out, 2 fast-release tablets containing 3 mg of oxybutynin hydrochloride were administered to volunteers as a comparative example. Furthermore, in the case of prolonged action formulation, the slow-release formulation (corresponding to 5 mg of oxybutynin hydrochloride) prepared in the application example 3 and fast-release formulation (corresponding to 1 mg of oxybutynin hydrochloride) were combined and administered to volunteers for comparison with a commercially available formulation. The blood was sampled at 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 and 8 hrs after administration, centrifuged, and the oxybutynin hydrochloride in the plasma was quantitatively determined by HPLC-ECD.

[0024]

## (2) Results

The results are shown in Figure 1 to Figure 6. Figure 1 shows elution curves at pH 1.2 and pH 6.8 of the fast-release tablet prepared in comparative example 1 and that of the slow release formulation containing no organic acid prepared in comparative example 2. Compared with the results of the fast-release tablet, the slow release property was found to be remarkable, but compared with the elution at pH 1.2, the result at pH 6.8 was low implying there was a problem. Figure 2 shows elution curves at pH 1.2 and pH 6.8 of the formulation prepared in the application example 1. The elution showed no pH difference and good slow-release. Figure 3 shows elution curves at pH 1.2 and pH 6.8 of the formulation prepared in the application example 2, Figure 4 shows elution curves at pH 1.2 and pH 6.8 of the formulation prepared in the application example 3, and Figure 5 shows elution curves at pH 1.2 and pH 6.8 of the formulation prepared in the application example 4. The results show slow release with little effects of pH. Figure 6 is a graph showing the blood concentration transition when the fast-release tablet prepared in the comparative example 1 and containing 6 mg of oxybutynin hydrochloride was administered to 4 volunteers on an empty stomach. Furthermore, the figure also shows the results on the blood concentration transition when a capsule containing the fast-release granules C containing 1 mg of oxybutynin hydrochloride and slow-release coated granules C containing 5 mg of oxybutynin hydrochloride prepared in the application example 3 was administered on an empty stomach. As is apparent from the results shown in the figure, the blood concentration elevation was smoother in the application example formulation than that of the fast-release tablet, and it showed a prolonged action. If the biological parameters of the

application example formulation and fast-release tablets were compared, the result of  $T_{max}$  was 4 times larger,  $C_{max}$  was about 1/2, the result of the MRT was 3.6 times, and the results on AUC showed no marked difference confirming the slow-release property in humans.

[Industrial Application Field]

This invention pertains to an orally administerable prolonged action formulation containing oxybutynin hydrochloride.

[Brief Explanation of Drawings]

[Figure 1] A graph showing elution curves of formulations prepared in comparative examples 1 and 2.

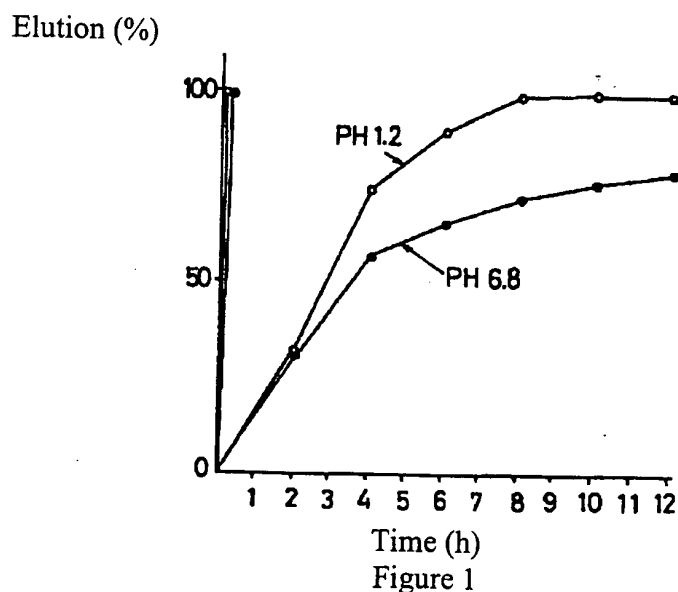
[Figure 2] A graph showing elution curves of the formulation prepared in application example 1.

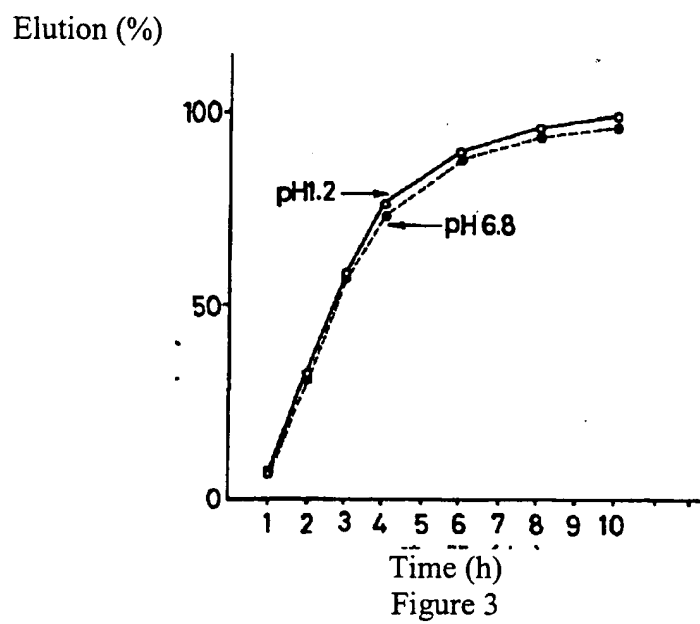
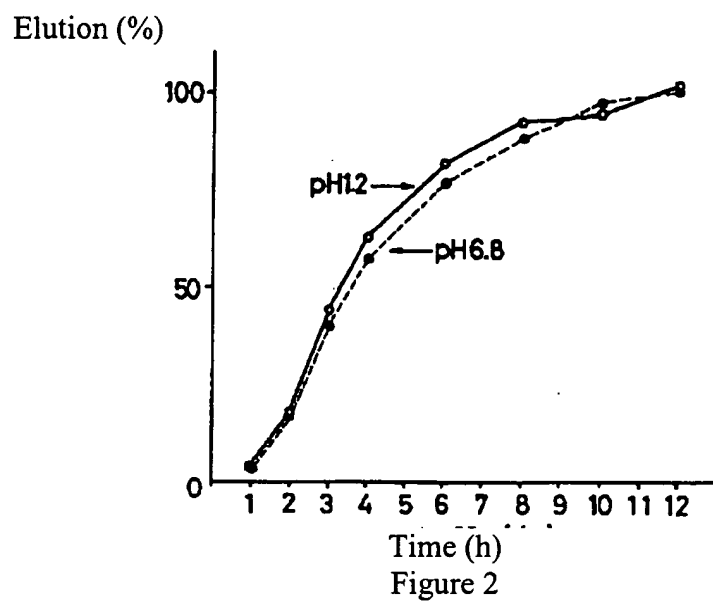
[Figure 3] A graph showing elution curves of the formulation prepared in application example 2.

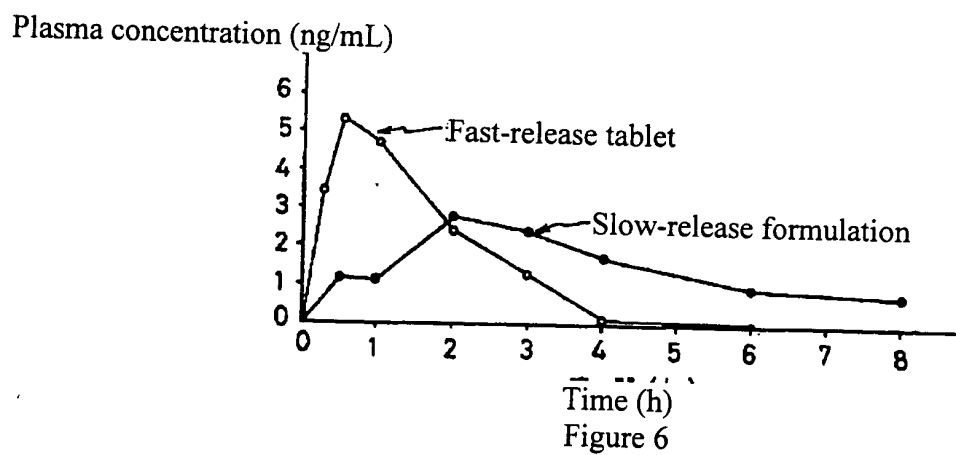
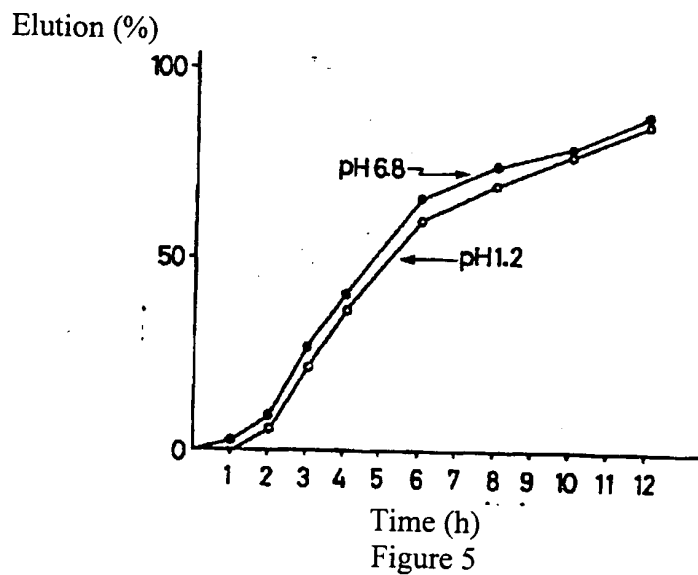
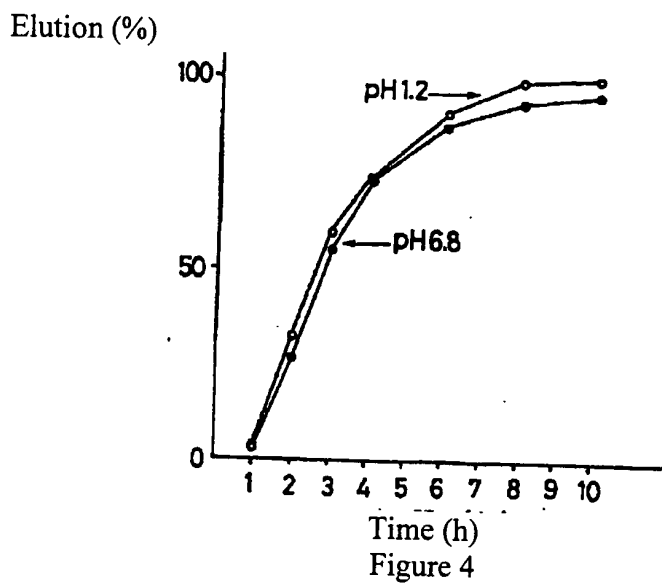
[Figure 4] A graph showing elution curves of the formulation prepared in application example 3.

[Figure 5] A graph showing elution curves of the formulation prepared in application example 4.

[Figure 6] A graph showing blood concentrations in the case of administration of formulations of comparative and application examples.









(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-339151

(43) 公開日 平成5年(1993)12月21日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/28	C	7329-4C		
31/215	A C V	8413-4C		

審査請求 未請求 請求項の数8 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平4-163901	(71) 出願人	000184296 小玉株式会社 東京都千代田区神田佐久間町3丁目2番地
(22) 出願日	平成4年(1992)5月30日	(72) 発明者	榎本 逸見 茨城県猿島郡境町大歩字宮西326-3 小 玉株式会社生物科学研究所内
		(72) 発明者	前田 嘉夫 茨城県猿島郡境町大歩字宮西326-3 小 玉株式会社生物科学研究所内
		(72) 発明者	中村 孝則 茨城県猿島郡境町大歩字宮西326-3 小 玉株式会社生物科学研究所内
		(74) 代理人	弁理士 萼 経夫 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 持効性塩酸オキシブチニン製剤

(57) 【要約】

【目的】 経口投与し得る持効性のある塩酸オキシブチニン製剤を提供する。

【構成】 塩酸オキシブチニンの医薬組成物に非水溶性高分子や腸溶性物質などの徐放化被膜剤処理を施した徐放化塩酸オキシブチニン剤を製剤中に所定量含有せしめたこと、及び必要に応じ更に速放化塩酸オキシブチニン剤を加えたことを特徴とする持効性塩酸オキシブチニン製剤。

【効果】 塩酸オキシブチニン速やかな血漿中濃度の立ち上りと、最高血漿中濃度の抑制及び長時間の持続が得られる。

REFERENCE: AB  
GUITTARD et al., USSN: 09/785,805  
Atty. Docket No.: ARC 2366 N1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 塩酸オキシブチニンの医薬組成物に徐放化被膜を施した徐放性塩酸オキシブチニンを含有する持効性塩酸オキシブチニン製剤。

【請求項2】 塩酸オキシブチニンと酸性物質を含有する医薬組成物に徐放化被膜を施した徐放性塩酸オキシブチニンを含有する持効性塩酸オキシブチニン製剤。

【請求項3】 塩酸オキシブチニン1重量部に対し酸性物質を0.1~40重量部含有することを特徴とする請求項第2項記載の持効性塩酸オキシブチニン製剤。

【請求項4】 徐放化被膜が非水溶性高分子である請求項第1項または第2項記載の持効性塩酸オキシブチニン製剤。

【請求項5】 徐放化被膜がエチルセルロースあるいはエチルセルロースと他の非水溶性高分子との組み合わせよりなる請求項第1項または第2項記載の持効性塩酸オキシブチニン製剤。

【請求項6】 徐放化被膜の量が塩酸オキシブチニンを含有する医薬組成物100重量部に対して1~100重量部である請求項第1項ないし第5項のいずれか1項記載の持効性塩酸オキシブチニン製剤。

【請求項7】 速放性塩酸オキシブチニン及び徐放性塩酸オキシブチニンよりなることを特徴とする持効性塩酸オキシブチニン製剤。

【請求項8】 請求項第1項または第2項記載の徐放性塩酸オキシブチニン100重量部に対して速放性塩酸オキシブチニンを5~50重量部含有する請求項第7項記載の持効性塩酸オキシブチニン製剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、塩酸オキシブチニンを含有する経口投与し得る持効性製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】徐放性製剤は1日の投与回数を減らすことができるため、患者が服用の煩雑さから解放され、しかも、服用を忘れることによる薬の効果が不安定になることを防止し、さらに急激な血中濃度の上昇による副作用を回避できるなどの利点を有している。また薬物の至適血中濃度を持続することにより、治療が確実になる利点を有している。

【0003】近年、高齢者の尿失禁が社会問題となりつつあるなかで、尿失禁・頻尿治療薬として開発された塩酸オキシブチニンは、その有効性が高く評価されている。塩酸オキシブチニンは服用後すみやかに吸収されるが、その消失半減期が短いため1日3回服用しなければならない。また、尿失禁患者はその症状から長時間外出するのに困難がとれない社会生活上で不自由なことが多々ある。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】このため尿失禁・頻尿治療薬である塩酸オキシブチニンの効果が持続する持効性製剤の開発が強く要望されていた。

【0005】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者らは鋭意研究を行なった結果、塩酸オキシブチニンを含む医薬組成物に必要な有機酸を添加して徐放化被膜を施すことにより、塩酸オキシブチニンの徐放性が得られ、ヒトにおいても塩酸オキシブチニンの血中濃度が持続することを見出して本発明を完成するに至った。

【0006】したがって、本発明の持効性塩酸オキシブチニン製剤は、塩酸オキシブチニンの医薬組成物に徐放化被膜を施した徐放性塩酸オキシブチニンを含有することを特徴とするものである。本発明における徐放性塩酸オキシブチニンとは、塩酸オキシブチニンを、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、アルファー化デンプン、乳糖、マンニトール、ソルビトール、白糖、デキストリン、結晶セルロース等の賦形薬や、カルボキシメチルセルロース、改質デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン等の崩壊剤や、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、寒天、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の結合剤を加えたのち、常法により細粒状、粉末状、顆粒状、散剤状、ビル状あるいは錠剤などの医薬組成物とし、この医薬組成物に徐放化皮膜を施したものである。または、市販の球形顆粒であるノンパレル（フロイント産業株式会社：登録商標）、セルフィア（旭化成工業：登録商標）を用いて、塩酸オキシブチニンの粉末、あるいは精製水やアルコールなどの溶剤に溶解させた塩酸オキシブチニンを、常法により顆粒の表面に均一に付着させたものを医薬組成物とし、これに徐放化被膜を施したものである。

【0007】本発明において徐放化被膜剤としては、通常使用されるエチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、メタアクリル酸コポリマーS、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、などの非水溶性高分子やヒドロキシエチルセルロース、無水マレイン酸コポリマー、スチレンアクリル共重合体などの高分子やセルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリタイト、カルボキシメチルエチルセルロース、メタアクリル酸コポリマーと、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセトサクシネートなどの腸溶性物質、パラフィン、マイクロクリスタリンワックス、ステアリルアルコール、セノール、グリセリン脂肪酸エステル、硬化油、カルナバロウ、ミツロウ、モクロウ、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、ベヘニン酸、高級脂肪酸の金

3

属塩などの油脂類が使用される。これらは、通常適当な溶剤に溶解して溶液とし、医薬組成物にスプレー塗布等の方法により塗布され、被膜に形成される。

【0008】徐放化被膜としては、特に非水溶性の高分子よりなる被膜が好ましく、好適にはエチルセルロースおよびエチルセルロースと非水溶性高分子との組み合わせ、あるいは上記物質の中から単独または組み合わせて徐放化被膜とすることができる。エチルセルロースと非水溶性高分子とを組み合わせるときには、エチルセルロース 100重量部に対して非水溶性高分子を5～100重量部配合することができる。エチルセルロースはダウ社またはハーキュレス社より種々の粘度のものが市販されている。エチルセルロースの粘度によって有効成分の放出特性に及ぼす影響が異なり、本発明の徐放化被膜としては好ましくは粘度7～50cpsのものが適している。

【0009】エチルセルロースを被膜剤とするには、溶剤に通例3～10部の濃度に溶解、あるいは精製水に5～15重量部に懸濁させ、医薬組成物 100重量部に対し1～100重量部を施すが、好ましくは5～50重量部で目的とする徐放速度を得ることができる。

【0010】エチルセルロースあるいは非水溶性高分子との組み合わせのコーティング用溶剤としては、エチルアルコール、メタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、メチルセロソルブル、ハロゲン化炭化水素などの単体又は混液を用いることができる。さらにフィルムコーティングを施すときには通常、コーティング液に種々の添加剤を加えることができる。

【0011】添加剤としては、たとえばジオクチルスルホサキシネートナトリウム、ジブチルセバケート、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、Twee 30 n、ミリスチン酸イソプロピル、モノステアリン酸ソルビタン、スクワラン、ポリエチレングリコール類などの界面活性剤、クエン酸トリメチル、トリアセチン、プロピレングリコール、グリセリン、中鎖脂肪酸グリセリドなどの可塑剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、含水ケイ酸、水酸化アルミニウムゲル等の滑沢剤、あるいは抗酸化剤としてブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、アスコルビン酸パルミテート、dl- $\alpha$ -トコフェロール、システイン、チオグリセロールなどを用いることができる。さらに色素、香料、矯味剤なども添加できる。これらは徐放化被膜剤、例えばエチルセルロース 100重量部に対し0.01～50重量部が好ましくは用いられる。

【0012】また、徐放化被膜剤の厚さ、例えばエチルセルロースなどの高分子剤による被膜を厚くすると薬物の放出開始までにラグタイムが生じることが知られている。ラグタイムを小さくしかつ放出速度を調節するために、エチルセルロースなどの非水溶性徐放化被膜剤には水溶性物質を添加するとよい。これらの目的には、たと

4

えば、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、塩化ナトリウムなどや、前述の界面活性剤やポリエチレングリコール類、あるいは水溶性のコーティング剤であるヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、ポリビニルアセタリジエチルアミノアセテートなどが用いられる。水溶性物質の使用量は徐放化被膜剤によって異なるが、通例エチルセルロース100重量部に対し 0.1～50重量部が好ましくは用いられ、これらと膜厚を変えることにより放出速度を調整することもできる。

【0013】次に徐放製剤をヒトに投与すると、製剤は胃から腸の下部へ徐々に移動する。このとき胃のpHは1～3.5、十二指腸ではpH5～6、空腸ではpH6～7、回腸ではpH8に達するといわれ、pHの変動により薬物の放出への影響は無視できない。本発明製剤の薬物はアルカリ性での溶解度が低下するので腸の下部においても製剤からの溶出を確保するのが困難になることが予想された。この問題点を解決するため、本発明者らは鋭意研究し、酸性物質を添加することによりpHの影響を受けない塩酸オキシブチニンの徐放製剤を完成するに至った。

【0014】酸性物質としては、塩酸、リン酸、酢酸、乳酸、アジピン酸、アスコルビン酸、エリソルビン酸、クエン酸、グルコン酸、グルコノデルタラクトン、アスパラギン酸、グルタミン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、リンゴ酸などが使用できる。これらの酸性物質は単独または2種以上組み合わせて用いることができる。また、リン酸およびその塩、アスコルビン酸およびその塩、クエン酸およびその塩、酒石酸およびその塩は組み合わせて用いることができ、さらに上記の酸の中から自由に組み合わせることもできる。これらの酸性物質は塩酸オキシブチニン医薬組成物の構成物質によって異なるが、通常塩酸オキシブチニン1重量部に対して 0.1～40重量部用いることができるが、好ましくは1～20重量部である。これらの酸性物質はそのまま塩酸オキシブチニンの医薬組成物に粉末状態で混合して用いられるか、精製水あるいはアルコールなどの溶剤に溶解したのち医薬組成物に添加され、医薬組成物は常法により細粒状、粉末状、顆粒状、散剤状、ビル状あるいは錠剤に成形される。また、市販の球形顆粒であるノンパレルやセルフィアに同じく粉末状、あるいは液状で付着させることもできる。このようにして溶解性を改善した徐放剤をpH 1.2、pH 4.0、pH 6.8にて溶出試験による評価をし、pHによる影響を受けない製剤であることを確認した。

【0015】次に本発明による速放性および徐放性塩酸オキシブチニンを組み合わせた製剤とは、上記に述べた徐放性塩酸オキシブチニンと、医薬組成物に酸性物質を同じく添加して得た速放性塩酸オキシブチニンとを組み

合わせた製剤である。速放部材と徐放部材の配合比率は、望ましい血中濃度と持続時間が得られるように決定される。さらに徐放性塩酸オキシブチニンは放出速度の異なる種類を数種類を組み合わせることにより血中濃度の持続時間を制御することもできる。本発明では速効性塩酸オキシブチニンの配合比率は、全塩酸オキシブチニンの100重量部に対し5~50重量部、好ましくは10~40重量部である。このようにして得られる持続性塩酸オキシブチニン製剤の形状は粉末状、細粒状、顆粒状、またはビル状である。さらに、これらに医薬用の賦形薬を加え、常法によりカプセル剤、分包剤、錠剤等の剤型に加工することができる。

[0016]

【作用および効果】このようにして得られた本発明の持続性塩酸オキシブチニン製剤は、速やかな塩酸オキシブチニンの血漿中濃度の立上りと、最高血漿中濃度の抑制および長時間の持続が得られ、1日1回あるいは1日2回服用型の製剤とすることが可能になった。

[0017]

【実施例および比較例】以下に実施例をあげ本発明をさらに詳しく説明する。

#### 実施例1

##### ① ビルAの製造

塩酸オキシブチニン 120g、乳糖 445gを秤量し混合したのち、100meshのふるいにて篩過した。次に粉碎した酒石酸 200gと粉糖 200gを混合したのち、主薬を含む粉末とまぜ合わせ散布用の粉末を得る。CFコーター〔CF 360型、フロイント産業（株）〕にノンパレル 103（フロイント産業）を 600g入れ転動させながら温風を送る。別にヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L 日本曹達（株））25g、ポリエチレングリコール6000 70gを精製水：エタノール（2：8）500gに溶解した結合剤の溶液を用意し、この液をスプレーしながらノンパレルの表面に主薬を含む粉末を少量ずつ散布し均一に付着させビルAを得る。これを速放性ビルAとする。

##### ② コーティングビルAの製造

コーティング溶液としてエチルセルロース 60g、精製セラック 12g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5 信越化学工業）24gをエタノール552g、塩化メチレン 552gに溶解した。ビルA 600gをCFコーターに入れ、エチルセルロースとして10%（W/W）になるようにコーティング溶液をスプレーして徐放性コーティングビルAを得た。

[0018] 実施例2

##### ① ビルBの製造

グラニュレックスGR 5型（フロイント産業）にノンパレル 103を2620g入れ転動流動させながら温風を送る。別に塩酸オキシブチニン 120g、クエン酸 200g、ポリエチレングリコール6000 20g、ヒドロキシプロピルセ

ルロース 40gをエタノール；水混液（7：3）3400gに攪拌しながら溶解し、さらにタルク 76gを懸濁させる。この液をノンパレルの表面にスプレーし、ノンパレルの表面に塩酸オキシブチニンを層状化し、ビルBを得る。これを速放性ビルBとする。

##### ② コーティングビルBの製造

コーティング溶液としてエチルセルロース（Std 10 Dow社）200g、グリセリン脂肪酸エステル（MTVACET 9-40T, Koyo Mercantile Company Ltd）20gをエタノール 1890g、塩化メチレン 1890gに溶解する。グラニュレックスにビルBを2000g入れ、エチルセルロースとして10%（W/W）ビルBにコーティングし、徐放性コーティングビルBを得た。

[0019] 実施例3

##### ① 素顆粒Cの製造

塩酸オキシブチニン 180g、乳糖 1010g、トウモロコシデンプン 700g、結晶セルロース（アビセルPH101：旭化成工業）600g、コハク酸 300g、カルボキシメチルセルロース（NS-300 五徳薬品興業合名会社）150gをそれぞれ計量し均一に混合した。さらに予め別に調製した5%濃度のヒドロキシプロピルセルロース水溶液1200gを上記粉末に加え、混合したのち常法により顆粒状とし、素顆粒Cを得た。これを速放性顆粒Cとする。

##### ② コーティング顆粒Cの製造

エチルセルロース 200g、クエン酸トリエチル40g、ポリエチレングリコール6000 20gをエタノール 1850gに入れ攪拌し溶解する。さらにタルク40gを加え、攪拌しながら塩化メチレン 1850gを添加してコーティング液とする。素顆粒C 2000gをフローコーターマルチ（フロイント製、FML-5）に投入し流動させ、エチルセルロースとして10%（W/W）コーティングし、徐放性コーティング顆粒Cを得た。

[0020] 実施例4

##### ① 素顆粒Dの製造

塩酸オキシブチニン 180g、乳糖 729.8g、結晶セルロース 900g、部分アルファ化デンプン 600gおよび酒石酸 300g、酒石酸ナトリウム 230gを均一に混合する。別に調製した5%HPC水溶液 1200gを添加し常法により素顆粒Dを得た。これを速放性顆粒Dとする。

##### ② コーティング顆粒Dの製造

エチルセルロース 210g、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー 90g、グリセリン脂肪酸エステル 3gをエチルアルコール 2849g、塩化メチレン2850gに溶解しコーティング液とする。次にスパイラフローコーター（フロイント製、SFC-5）に素顆粒D 3000gを入れ、エチルセルロースとして10%（W/W）コーティングし、徐放性コーティング顆粒Dを得た。

[0021] 比較例1 速放錠

塩酸オキシブチニン 30g、乳糖 1.572g、結晶セルロース 180gをそれぞれ計量し均一に混合する。次にステ

アリン酸マグネシウム 18gを加え滑沢したのち、1錠180mgに打錠して速放錠を得た。

【0022】比較例2 酸を含まない徐放製剤

塩酸オキシブチニン 120g、乳糖 840g、結晶セルロース 600g、トウモロコシデンプン 400gをそれぞれ計量し均一に混合する。次に、別に用意したヒドロキシプロピルセルロースの5%水溶液 800gをこの粉末に加え練合したのち常法により粒状とする。この粒子をふるいにて、微粉と凝集粒子を取り除き、一定サイズの粒子 500gに下記のフィルム液をコーティングした。フィルム液の処方エチルセルロース50g、クエン酸トリエチル10g、ポリエチレングリコール6000 5gをエタノール460gに溶解させる。さらにこの液にタルク 10g、塩化メチレン 460gを加えコーティング液とする。粒子に常法により、エチルセルロースとして10% (W/W) コーティングした。このようにして酸を含まない徐放性コーティング性顆粒を得た。

【0023】

【試験例】

試験例

実施例で得られた持効性製剤の溶出試験をした。また代表的製剤処方をヒトに投与し、血中オキシブチニン濃度推移を測定した。

①. 実験方法

第十二改正日本薬局方試験法 溶出試験法による試験

持効性製剤を1Lのフラスコに入れ日局第1液 (pH 1.2) あるいはリン酸緩衝液 (pH 6.8) 900mlを入れ、37°に保温した。パドル法 100回転にて1、2、3、4、6、8、10、12時間で試験液を採取し、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法にて塩酸オキシブチニンの量を求めた。次にヒト投与試験では3mgの塩酸オキシブチニンを含む速放錠を2錠ボランティアに投与し比較例とした。また持効性の製剤は実施例3で得られた徐放製剤 (塩酸オキシブチニン5mg相当) と速放製剤 (塩酸オキシブチニン1mg相当) を組み合わせてボランティアに投与し、市販製剤と比較した。血液を0.5、1、2、3、4、6、8時間に採血し、遠心分離後プラ

ズマ中の塩酸オキシブチニンをHPLC-ECD法にて定量した。

【0024】②. 結果

結果を図1ないし図6に示す。図1に比較例1で示した速溶性の錠剤のpH 1.2とpH 6.8の溶出曲線および比較例2で得られた有機酸を含まない徐放製剤からの溶出曲線を示す。速放錠に比べ著明な徐放性を示すがpH 1.2の溶出に比較し、pH 6.8では低い値となり問題があることを示唆している。図2は実施例1で得られた製剤のpH 1.2とpH 6.8での溶出曲線で、溶出に差はなく徐放性であることがわかる。図3は実施例2の製剤のpH 1.2とpH 6.8での溶出曲線、図4は実施例3の製剤のpH 1.2とpH 6.8の溶出曲線、図5は実施例4の製剤のpH 1.2とpH 6.8の溶出曲線を示す。いずれもpHによる影響を受けにくく、徐放性が得られている。図6は比較例1で得られた速放性の塩酸オキシブチニン6mgを空腹時ボランティア4名に投与したときの血中濃度推移を示すグラフである。また、実施例3で得られた塩酸オキシブチニン1mgを含む速放性顆粒Cと塩酸オキシブチニン5mgを含む徐放性コーティング顆粒Cをカプセルに入れ、空腹時投与したときの血中濃度推移を示す。図から明らかなように、実施例の製剤は速放錠に比較して血中濃度の上昇がすみやかで持効性を示した。実施例の製剤は速放錠と生物学的パラメータを比較すると、Tmaxで4倍、Cmaxは約1/2、MRTは3.6倍になり、AUCはあまり差がなく、ヒトにおいても徐放性が確認された。

【図面の簡単な説明】

【図1】比較例1および2の製剤の溶出曲線を示すグラフ。

【図2】実施例1の製剤の溶出曲線を示すグラフ。

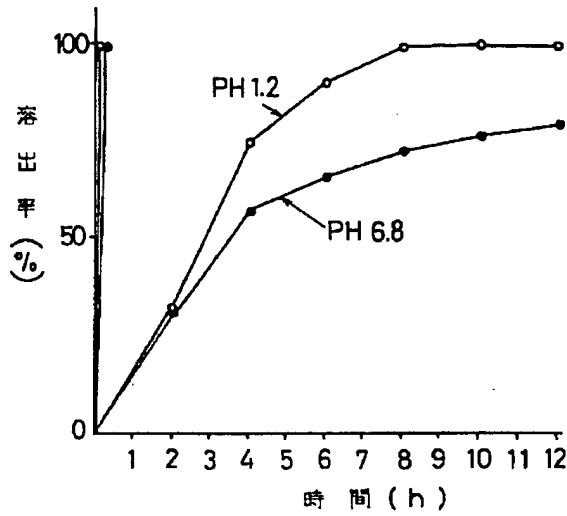
【図3】実施例2の製剤の溶出曲線を示すグラフ。

【図4】実施例3の製剤の溶出曲線を示すグラフ。

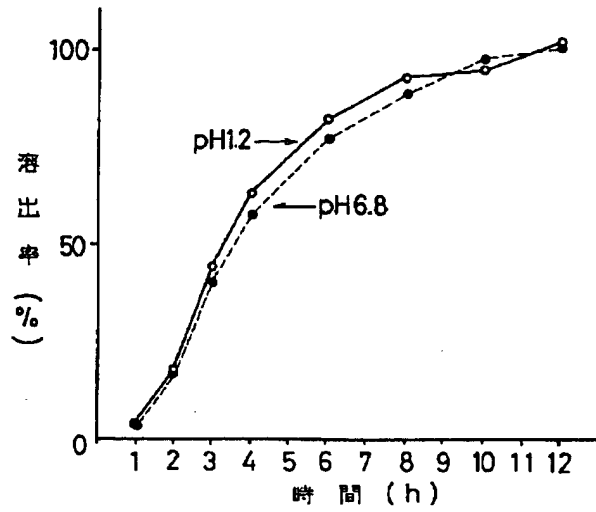
【図5】実施例4の製剤の溶出曲線を示すグラフ。

【図6】比較例と実施例の製剤投与による血中濃度を示すグラフである。

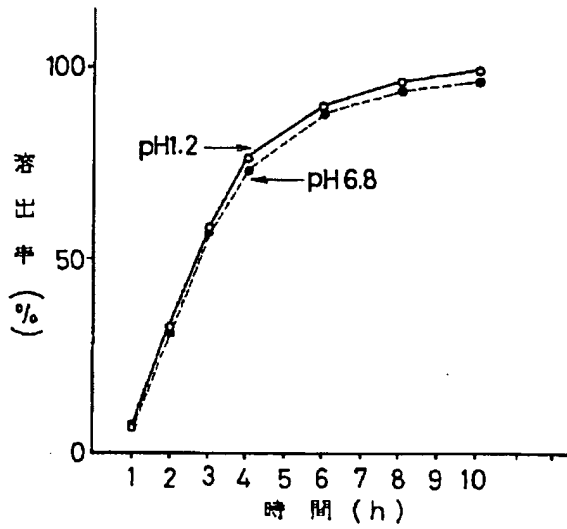
【図1】



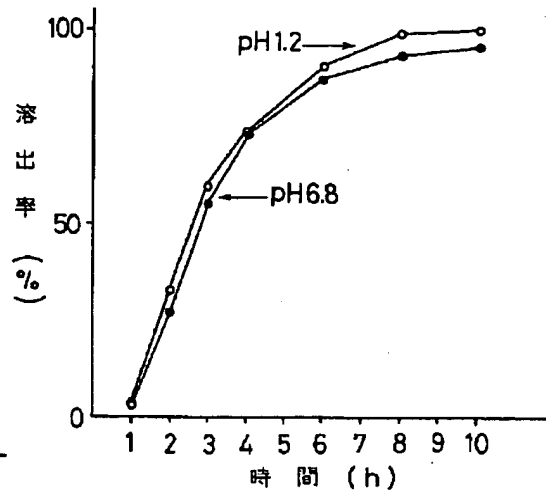
【図2】



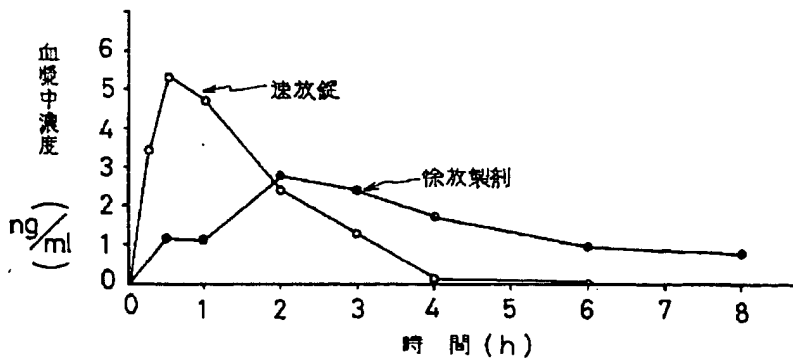
【図3】



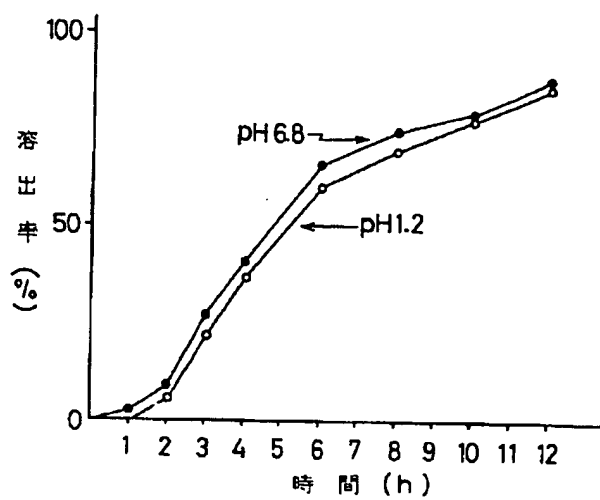
【図4】



【図6】



【図5】



---

フロントページの続き

(72)発明者 五十嵐 貴子

千葉県松戸市和名ヶ谷957-5 小玉株式  
会社生物科学研究所内

(72)発明者 八坂 勝義

茨城県猿島郡境町大歩字宮西326-3 小  
玉株式会社生物科学研究所内

